

Az ösztradiol hatásai és jelentősége férfiakban

Tőke Judit dr.¹ ■ Czirják Gábor dr.² ■ Bezzegh Attila dr.⁴
Vásárhelyi Barna dr.³ ■ Rácz Károly dr.^{1, 5} ■ Patócs Attila dr.^{3, 6}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,

²Élettani Intézet, ³Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

⁴Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, ⁵Általános Orvostudományi Kar, Molekuláris Medicina
Kutatócsoport, ⁶„Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Férfiakban és nőkben a legfontosabb ösztrogénhatású hormon az ösztradiol. Férfiakban a magas ösztradiolkoncentráció és a következményes metabolikus eltérések népbetegségnek számító kórképek (cardiovascularis megbetegedések, inzulinrezisztencia, 2-es típusú diabetes mellitus) kialakulását befolyásolhatják; ösztrogéntúlsúly és tesztoszteronhiány társulása esetén növekszik ezeknek a betegségeknek a kockázata. Jelen közleményben a szerzők a férfiakban kialakuló androgénhiány és ösztrogéntúlsúly okait és következményeit, illetve a kezelési lehetőségeket foglalták össze. *Orv. Hetil.*, 2014, *155*(23), 891–896.

Kulcsszavak: ösztradiol, tesztoszteron, aromatáz, obesitas

Effects and significance of estradiol in men

The most important estrogen is estradiol in both men and women. In men elevated estradiol levels and associated metabolic disorders have been implicated in the development of common diseases including cardiovascular disorders, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, as increased estradiol associated with decreased testosterone levels increases the risk of these diseases. In this review the authors summarize the causes and consequences of androgen deficiency and estradiol excess, and they review recent studies on potential therapeutic strategies to correct increased estradiol levels in men.

Keywords: estradiol, testosterone, aromatase, obesity

Tőke, J., Czirják, G., Bezzegh, A., Vásárhelyi, B., Rácz, K., Patócs, A. [Effects and significance of estradiol in men]. *Orv. Hetil.*, 2014, *155*(23), 891–896.

(Beérkezett: 2014. március 23.; elfogadva: 2014. április 22.)

Rövidítések

ADAM = androgen deficiency in the aging male; β -hCG = human chorionic gonadotropin- β ; BLSA = Baltimore Longitudinal Study of Aging; BMI = testtömegindex; FSH = folliculusstimuláló hormon; GnRH = gonadotropin releasing hormone; LH = luteinizáló hormon; MMAS = Massachusetts Male Aging Study; SHBG = szexuálhormon-kötő globulin

Az ösztrogén bioszintézise és mennyisége férfiakban

Férfiakban az ösztradiol 20%-a a heréből származik, a maradék 80% a tesztoszteron aromatizációjával egyéb

szövetekben keletkezik. Az androgének ösztrogénné átalakulását az endoplasmás reticulumban elhelyezkedő citokróm p450 aromatáz enzim (továbbiakban: aromatáz) katalizálja. Az enzimet kódoló *CYP19* gén a 15. kromoszómán helyezkedik el (15q21.1). A gén a különböző szövetekben tizenegyféle nem kódoló 1-es exont és kilenc kódoló exont (2–10 exonok) tartalmaz. A transzkripciót szabályozó promotor régió szövetenként szintén eltérő, eddig 10 különböző változatát azonosították [1]. Az enzim kifejeződése a petefészkben és a herén kívül számos extragonadalis szervben (agy, zsírszövet, bőr fibroblastok, placenta syncytiotrophoblastok, csontosteoblastok és chondrocyták, endothelium) kimutatható [2].

Ezenkívül emlőrákban, endometriosisban és prostatadaganatban is igazolták az aromatáz enzim jelenlétét. Az enzim szubsztrátjai androgének (androszténdion, tesztoszteron, 17-hidroxi-tesztoszteron), amelyeket ösztrogénekké (ösztroon, ösztradiol, ösztriol) alakít.

A vérben az ösztradiol legnagyobb része szexuálhormon-kötő globulinhoz (SHBG), illetve albuminhoz kötődik, mindössze 1–2% van jelen szabad formában. A biológiailag aktív frakciót az albuminhoz gyengén kötött és a szabad ösztradiol együttes mennyisége adja. Fiatal férfiakban a szérumszintje az ösztroon-koncentrációja a menopauza előtti női értékhez hasonlítva egyáltalán nem elhanyagolható (férfiakban: $73,4 \pm 29,1$ pmol/l, $20,0 \pm 7,9$ pg/ml) [3]; nőkben a korai follicularis fázisban: $203,3 \pm 37,8$ pmol/l ($55,4 \pm 10,3$ pg/ml [4]). Érdekes módon ez az érték az életkor előrehaladtával annak ellenére sem változik, hogy az ösztradiol prekursorának, a tesztoszteronnak a mennyisége az öregedés folyamán csökken [5]. Idősödő férfiakban a kevésbé változó ösztroonkoncentráció azzal magyarázható, hogy az androgének mennyiségének csökkenésével a testösszetétel is megváltozik. A harántcsíktott izomszövet mennyisége csökken, ugyanakkor a zsírszövet mennyisége – és ezzel együtt az aromatáz enzim mennyisége is – megemelkedik még akkor is, ha a testtömeg nem változik [6]. Ezenkívül az életkor előrehaladtával az aromatáz enzim aktivitásának növekedése is igazolható [7]. Férfiakban a teljesösztroon-koncentráció tehát nagyjából állandó. Idősebb férfiakban akár magasabb ösztroonszint fordulhat elő, mint hasonló korú, posztmenopauzában lévő nőkben [4]. Ugyanakkor az is ismert, hogy az életkorral az SHBG mennyisége megnő, tehát a szabadösztroon-szint enyhén csökkenhet az életkor előrehaladtával [8]. A testtömegindex (BMI) és az SHBG mennyisége között viszont fordított az összefüggés, így a BMI növekedése kivédi az öregedéssel együtt járó SHBG-szint-növekedést, ami hozzájárul az elhízott férfiakban mérhető magasabb szabadösztroon-koncentráció kialakulásához [9].

Az ösztroont előállító szövetekben a hormon lokális koncentrációja viszonylag magas, ami parakrin, illetve intrakrin biológiai hatások kialakulását teszi lehetővé. A helyben nem metabolizálódó ösztroon a szisztémás keringésbe kerül, ahol klasszikus értelemben vett, távolra ható endokrin szerepe nem jelentős. Ezért egyes szerzők szerint a szérumszintje férfiakban – és posztmenopauzában lévő nőkben – a szövetiösztroon-hatásokat tükrözi [10].

Az ösztroontúlsúly hatásai férfiaknál különösen szembevetőnek, például egy ritka genetikai rendellenességben, az úgynevezett aromatáz-többlet-szindrómában (aromatase excess syndrome). Ebben a betegségben a *CYP19* gén nem kódoló régióiban kialakuló génátrendeződés hatására az extragonadalis aromatázaktivitás megnövekedik, a herében azonban nem változik az enzim működése. A zsírszöveti ösztroon mennyiségének megnövekedése miatt férfiakban már a prepubertásban gynecomastia alakul ki. A csontszövet fokozott aromatázaktivitása miatt a

csontkor gyerekkortól kezdve meghaladja a kronológiai életkort. A porcszövetben megnőtt helyi ösztroonkoncentráció korai epiphysiszáródást eredményez, ami miatt a betegek felnőttkorban alacsony termetűek. A here mérete kisebb, mint a kornak megfelelő átlag, és a maszkulinizációs jelleg is enyhébb. A Sertoli-sejtek megtartott aromatázaktivitása mellett a spermiogenezis és a fertilitás normális. A luteinizáló hormon (LH) értéke normális, ugyanakkor a folliculusstimuláló hormon (FSH) koncentrációja alacsony, és gonadotrop hormon releasing hormonnal (GnRH) sem serkenthető. Az androgének (androszténdion, tesztoszteron, dihidrotesztoszteron) szérumszintje szintén alacsony, az ösztroon/tesztoszteron arány magas. Aromatázinhibitor adására a gynecomastia enyhülését, a hormonértékek normalizálódását tapasztalták [11].

E ritka genetikai betegségen kívül a szérumszintje számos patológiai állapotban megnövekedhet. A lehetséges okokat az 1. táblázat foglalja össze. Az extragonadalis ösztroonszintézis elengedhetetlen feltétele a megfelelő androgénkínálat. Amennyiben az androgének mennyisége valamilyen okból megemelkedik (tesztoszterontermelő heredaganat, androgéntermelő mellékvesekéreg-daganat, congenitalis adrenalis hyperplasia), a megnövekedett szubsztrátkínálat miatt több ösztroon termelődik. Az ösztroon mennyisége szintén megnő, ha az aromatáz enzim mennyiségének, illetve aktivitásának fokozódása miatt több androgén hormon metabolizálódik ösztroonné. Az enzim meny-

1. táblázat | A megnövekedett ösztroonkoncentráció okai férfiakban

Megnövekedett androgénkínálat

- Tesztoszterontermelő heredaganat
- Androgéntermelő mellékvesekéreg-daganat
- Congenitalis adrenalis hyperplasia

Megnövekedett ösztroonszintézis a herében

- Ritka heredaganatok: Sertoli-sejt-, Leydig-sejt-eredetű tumorok
- A hCG-t termelő össejteredetű tumorok: hasnyálmirigy szigetsejttumorok, nagysejtes tüdőrák, gyomorrák, vesesejtes carcinoma

Fokozott aromatázexpresszió

I. Olyan szövetekben, ahol egészséges körülmények között is van aromatázexpresszió

- Zsírszövet (elhízás)
- Aromatáz-többlet-szindróma

II. Olyan szövetekben, ahol csak patológiai körülmények között van aromatázexpresszió

- Máj (hepatocellularis carcinoma)
- Mellékvesekéreg (feminizáló, ösztroontermelő daganat)

Fokozott aromatázaktivitás

- Időskor

Csökkent ösztroonmetabolizmus

- Májelégtelenség

nyiségének növekedése leggyakrabban a zsírszövet mennyiségének megnövekedésekor tapasztalható. Szintén fokozott aromatazexpresszió igazolható a már említett aromataztöbblet-szindrómában, illetve néhány olyan szerv tumoraiban is, ahol ép szövet esetén nem mutatható ki aromataz jelenléte (máj hepatocellularis daganata, ösztrogéntermelő mellékvesekéreg-daganat) [12, 13]. Májelégtelenségben az ösztradiol csökkent metabolizmusa vezet magas szérumsztradiol-koncentrációhoz. Az extragonadalis ösztrogéntermelésen kívül a herében is megnövekedhet az ösztradiolszintézis mértéke, például Sertoli- vagy Leydig-sejtes daganatokban. Végül néhány ritka, humán choriogonin- β - (β -hCG-) termelő őssejteredetű daganat is magas ösztradiolkoncentrációt eredményezhet. Ennek az az oka, hogy a β -hCG és az LH szerkezeti hasonlósága miatt ezekben a betegekben a magas β -hCG-koncentráció serkenti a here ösztradiolszintézisét.

Férfiakban a *CYP19* gén funkcióvesztéssel járó mutációi az ösztrogének veleszületett hiánya miatt magasnövést, a csontérés késlekedését, az epiphysisfugák záródásának elmaradását, eunochoid alkatot, osteopeniát, illetve osteoporosist okoznak. A csontrendszer elváltozásainak megelőzésére a pubertás után megkezdett és élethossziglan tartó transdermalis ösztradiolkészítmény javasolt [14]. Az ösztrogénreceptor- α -t kódoló gén mutációival összefüggő ösztrogénrezisztencia is jelentős elváltozásokat okoz.

Az ösztradiol anyagcserére gyakorolt hatásai férfiakban

A döntően androgén eredet miatt az ösztradiol anyagcseréhatásai a tesztoszteronnak az ösztrogénérzékeny szövetekben kifejtett ösztradiolmediált hatásainak tekinthetők. Az ösztradiol a hypothalamusban az LH-szekrécióra gátlóhatást fejt ki. A csontszövetben anabolikus hatású. A lipid- és cukoranyagcserét kedvezően befolyásolja, amit számos epidemiológiai tanulmány igazolt. Egészséges férfiakban a szérumsztradiol-koncentráció fordítottan arányos az LDL-koleszterin, az összkoleszterin és az éhomi vércukor koncentrációjával. Ezenkívül az ösztradiol férfiakban hozzájárul a normális HDL-koleszterin-koncentráció fenntartásához [15]. Feltételezhető, hogy az optimális ösztradiolmennyiségnek szerepe van a metabolikus szempontból kedvező lipid- és vércukorprofil kialakulásában. Premenopauzában lévő nőkben az ösztrogéneknek számos kardioprotektív hatása ismert. Ezek közül a direkt vasodilatator hatás, a homocisztein mennyiségét csökkentő hatás, a kedvező lipidprofil miatti antiatherogen hatás férfiakban is igazolódott [16, 17]. A zsírszövetben az ösztradiol a lipolízis szabályozásában, illetve a zsírsejtek differenciálódásában játszik szerepet. Ezenkívül hosszú láncú zsírsavakkal észterifikálódhat és ebben a formában raktározódhat. A zsírsavakkal észterifikált ösztradiol hidrolízisében a hormonszenzitív lipáz vesz részt [18].

Az összességében kedvező anyagcseréhatások ellenére az ösztradiolszint kóros növekedése esetén bizonyos kórképek kialakulásának valószínűsége megnő. Ennek a jelentősége elhízás esetén, illetve időskori androgénhiányban a legnagyobb.

Az elhízás szerepe az alacsony tesztoszteron- és megnövekedett ösztradiolkoncentráció kialakulásában

A WHO adatai szerint 2008-ban a világ felnőtt férfi lakosságának 34%-a túlsúlyos ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 10%-a elhízott ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) volt (www.who.int). Az elhízás számos népbetegségnek számító cardiovascularis és anyagcsere-megbetegedés kialakulásában szerepet játszik. Az utóbbi években egyre több adat vált ismertté arról, hogy az elhízás, illetve az ezzel összefüggő zsírszövet-szaporulat hogyan befolyásolja a szexuálszteroidok mennyiségét és ennek milyen, BMI-től független hatása van ezen megbetegedések patogenezisére.

Számos vizsgálat igazolta, hogy a BMI szorosan összefügg a szérumsztradiol- és ellentétes a -tesztoszteron-koncentrációval [9, 19, 20]. Egy újabb epidemiológiai vizsgálat – amelyben a résztvevők állapotát átlagosan mintegy 4,8 éven át követték figyelemmel – rámutatott, hogy nem az ösztradiol mennyisége befolyásolja a BMI alakulását, hanem a BMI változása okoz hasonló irányú elmozdulást a szérumsztradiol mennyiségében [21]. Az is ismert, hogy az időskori tesztoszteroncsökkenés mértéke kifejezettebb azokban a férfiakban, akiknél BMI-növekedés is kimutatható, sőt a kóros elhízás fiatal férfiakban is csökkent tesztoszteron- és megnövekedett ösztradiolkoncentrációt eredményez [22]. 40 kg/m^2 feletti BMI-vel rendelkező férfiak 60%-ában a szérumsztradiol-koncentrációja $<10 \text{ nmol/l}$ [23]. Mindez a zsírszöveti aromataz működés fokozódásával, ezáltal a zsírszövet fokozott „tesztoszteronfogyasztásával” függ össze, aminek következtében nagyobb mennyiségben szintetizálódik ösztradiol. Kórosan elhízott férfiakból származó zsírszövet-biopsziás mintákban azt észlelték, hogy az aromataz kódoló *CYP19* gén mRNS-expressziója a bőr alatti zsírszövetben magasabb, mint a visceralis zsírszövetben [24].

Aromatazinhibitor terápia lehetőségei elhízott férfiakban

A súlyos obesitást kísérő fokozott zsírszöveti aromatazaktivitás gátlására gyakorlati lehetőségként kínálkoznak az aromatazinhibitor hatású gyógyszerek. Napjainkig csak néhány, kis esetszámú vizsgálat történt, melyekben súlyosan elhízott férfiakat kezeltek kis dózisban aromataz gátló gyógyszerrel. Ezek mindegyikében a tesztoszteron- és az ösztradiolkoncentráció normalizálódását tapasztalták [25]. Ugyanakkor a legutóbb közölt vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy 6 hónapon át tartó, kis

dózisú (maximum 2,5 mg/nap) letrozolterápia a szexuálissteroid hormonok mennyiségének normalizálódása ellenére nem befolyásolta szignifikáns mértékben a testtömeg alakulását, a vizsgált metabolikus paramétereket (vér lipidprofil, vércukor, HbA_{1c}, csontmarkerek) és a csont ásványianyag-tartalmat [23]. Az eddig rendelkezésre álló adatok birtokában tehát elhízásban nem javasolt az aromatázgátló terápia alkalmazása, a kezelés aranystandardja továbbra is az életmódváltás (testsúly csökkentése). A testsúly csökkenése esetén a tesztoszteron szintje nő [26].

Az időskori, élettani andropauza jellemzői

A legfontosabb androgén hatású hormonok a tesztoszteron, az 5 α -dihidrotesztoszteron, az androsztendion, a dehidroepiandroszteron és a dehidroepiandroszteron-szulfát. A tesztoszteron a here Leydig-sejtjeiben termelődik, a hormon szintézisét az adenohipofysisben képződő LH szabályozza. A dehidroepiandroszteron egy része szintén a Leydig-sejtekben szintetizálódik, nagyobb hányada azonban a tesztoszteron 5 α -redukciójából keletkezik. Az androsztendion 85%-át fele-fele arányban a here és a mellékvesekéreg állítja elő, 15%-a a tesztoszteron és a dehidroepiandroszteron perifériás átalakulásából származik. A dehidroepiandroszteront és a dehidroepiandroszteron-szulfátot kizárólag a mellékvesekéreg sejtjei szintetizálják.

A tesztoszteron a keringésben döntően fehérjékhez kötődve fordul elő; 40–50%-a albuminhoz, 50–60%-a SHBG-hez kötött. A teljes mennyiségnek mindössze 1–2%-a szabad állapotú. A szabad tesztoszteron a célsejtek sejtmembránján diffúzióval jut át, ahol dihidrotesztoszteronra és ösztradiollá alakulhat. A tesztoszteron és a dihidrotesztoszteron specifikus androgénreceptorhoz kötődik. Az ösztradiol ösztrogénreceptorhoz kötődve fejti ki a hatását.

Fiatal felnőtt férfiakban a tesztoszteron koncentrációja a vérben napszaki ingadozást mutat. A hormon koncentrációja az éjszakai órákban a legalacsonyabb, míg a legmagasabb értéket a reggeli órákban éri el [27]. Egészséges férfiakon végzett vizsgálatok szerint a reggeli órákban a szérumban teljes tesztoszteron-referenciartománya 20,5 \pm 10,9 nmol/l [28], 21,8 \pm 12,5 nmol/l [29], illetve 18,7 \pm 6,1 nmol/l [30].

A here tesztoszterontermelése az élet végéig folyamatos marad, azonban a 6. évtizedtől kezdve a napszaki koncentrációingadozás elmarad [31]. Keresztmetszeti vizsgálatokból régóta ismert, hogy az átlagos szérumban teljes tesztoszteron-koncentrációja kisebb időskorban [32]. Néhány vizsgálat a férfi nemi hormonok csökkenését andropauzának nevezi. Más szerzők a jelenséget időskori androgénhiánynak (androgen deficiency in the aging male – ADAM) tekintik, kiemelve, hogy az élettani öregedést kísérő időskori androgénhormon-hiány mérsékeltnek tekinthető [33]. A tesztoszteron koncentrációjá-

ban bekövetkező változások mértéke azonban nagy egyéni különbségeket mutat. Egyes leírások szerint 75 éves életkorra a szérumban teljes tesztoszteron-koncentrációja a fiatalkori érték kétharmadára csökken. A szabad tesztoszteron esetében a csökkenés mértéke még kifejezettebb, amit az SHBG koncentrációjának egyidejű megnövekedése magyaráz. A szabad tesztoszteron mennyisége ebben az életkorban a fiatalkori csúcserték mintegy 40%-a. Ugyanakkor a 70 év feletti férfiak 20%-ánál a tesztoszteronkoncentráció a fiatalkori átlag felső harmadában marad [29].

Az utóbbi két évtizedben befejeződött hosszmetzeti vizsgálatok eredményei segítettek a tesztoszteroncsökkenés ütemének pontosabb megismerését. A Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) vizsgálatban 890 egészséges férfi (életkor: 53,8 \pm 16,0 év) 1961–1995 között gyűjtött szérumbintáit elemezték. Az átlagos mintaszám 4 \pm 1,9/fő, az átlagos követési idő 10 \pm 8 év volt. Több mint 3700 minta elemzése alapján a szérumban teljes tesztoszteronszint-csökkenése átlagosan 0,110 nmol/l/év volt. A részletes elemzés során nem találtak összefüggést a dohányzás, a mérsékelt alkoholfogyasztás és a tesztoszteronszint csökkenése között, ugyanakkor azt találták, hogy a BMI-növekedés fokozott tesztoszteronszint-csökkenéssel jár [34]. A Massachusetts Male Aging Study (MMAS) vizsgálatba 1987 és 1989 között 1709 egészséges, középkorú (életkor 40–70 év között) férfit vontak be. Az átlagos követési idő 8,9 év volt. A szérumbinták vizsgálata azt mutatta, hogy az éves teljes tesztoszteronszint-csökkenés 1,6%/év volt [35].

A tesztoszteronszint csökkenését jellegzetes tünetek kísérik. A szőrzet, az izomtömeg, az izomerő és a szexuális aktivitás csökkenése egyértelműen az androgénhiány tüneteiként értelmezhetőek. Emellett ismert, hogy a tesztoszteronszint-csökkenés mérsékelt anaemiával és csontásványianyag-csökkenéssel is járhat, amelyek fokozatosan alakulnak ki. Az androgénhiány klinikai megfigyelésében kérdőívek nyújthatnak segítséget [36]. A kérdőívek használata azonban önmagában nem elegendő, mivel az androgénhiány diagnosztikájában ezek specifitása igen alacsony [37, 38].

Az időszűk férfiak élettani androgénhiányának elkülönítése a valódi hypogonadismustól nem könnyű. Egy nemrég közölt európai vizsgálat eredménye szerint az időszűk férfi populációnak csak kis hányadánál teljesülnek azok a klinikai és laboratóriumi kritériumok, amelyek alapján úgynevezett késői hypogonadismust lehet diagnosztizálni. A szerzők a valódi időskori hypogonadismus diagnosztizálásának felállításánál a szérumban alacsony teljes tesztoszteron-szintje (<11 nmol/l) mellett a szexuális aktivitás csökkenésének *egyidejű* jelenlétét vették figyelembe. A vizsgálatban részt vevő több mint 3300 férfi mindössze 2,1%-ában teljesültek ezek a kritériumok [39].

A csökkent tesztoszteron- és emelkedett ösztradiolkoncentráció következményei férfiakban

Egy korábban már említett vizsgálat (MMAS) kapcsán valódi hypogonadismusos (a szérumban teljes tesztoszteron-szintje ≤ 11 nmol/l) idősebb férfiak csoportjában magasabb volt a BMI-érték, alacsonyabb volt a HDL-koleszterin-szint, és magasabb volt a triglicerid- és a vércukorszint. Ugyancsak magasabb volt a szisztolés vérnyomás is [39]. Több mint 6000 férfi adatainak meta-analízise azt mutatta, hogy a magasabb szérumban ösztadiol-szint kockázatot jelent a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulására [40]. Egy későbbi vizsgálat azt is kimutatta, hogy ez a hatás független a tesztoszteron mennyiségétől és a BMI-től [41]. Ugyanakkor az alacsony tesztoszteronszint (< 8 nmol/l) az elhízástól független kockázati tényező az inzulinrezisztencia tekintetében (OR: 1,67, 95%-os megbízhatósági tartomány: 1,02–2,73).

Az atherosclerosis egyik jól ismert markere az arteria carotis intima és media rétegvastagsága. Ez a mérőszám egy követéses vizsgálatban (életkor: 58 év; 3 év követés) szorosan összefüggött a szérumban ösztadiol-szinttel [42]. Az atherosclerosis megjelenési formái közül az ischaemiás stroke, az ischaemiás szívbetegség és az alsó végtagi perifériás arteriosclerosis esetében merült fel az alacsony tesztoszteronkoncentráció és a magas ösztadiolszint szerepe. Az elmúlt évek követéses vizsgálatai alapján a stroke kockázata több mint kétszeresre növekedik azokban a férfiakban, akiknél a szérumban ösztadiol-szint ≥ 125 pmol/l, illetve $\geq 34,1$ pg/ml [43]. Egy másik vizsgálat szerint hasonló stroke-kockázatot jelent, ha a szérumban teljes tesztoszteron-koncentrációja kisebb 11 nmol/l-nél [44]. Ischaemiás szívbetegség kialakulására inkább az alacsony tesztoszteronkoncentráció jelent fokozott kockázatot [45], az ösztrogéntúlsúly szerepéről az adatok ellentmondásosak [46]. A perifériás alsó végtagi arteriosclerosis kockázatát mind az alacsony szérumban tesztoszteron-, mind a magasabb szérumban ösztadiol-koncentráció növeli [42].

Anyagi támogatás: a közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. J.: a hipotézis felállítása, a kézirat elkészítése; C. G.: a kézirat szerkesztése, egyes részeinek megszövegezése, javítása; B. A.: a hipotézis és a kézirat koncepciójának kidolgozása, a kézirat véleményezése, javítása; V. B.: a kézirat szerkesztése, javítása; R. K.: a hipotézis módosítása, a kézirat javítása, egyes részeinek megszövegezése; P. A.: a hipotézis és a kézirat szerkezetének kialakítása, a kézirat javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Magyar Tudományos Akadémiának a „Lendület” pályázat és a Nemzeti Fejlesztési Ügynökségnek (KTIA_AIK-10_2012-0010) a munkához nyújtott támogatásért.

Irodalom

- [1] *Bulun, S. E., Sebastian, S., Takayama, K., et al.*: The human *CYP19* (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2003, 86(3–5), 219–224.
- [2] *Chen, S. A., Besman, M. J., Sparkes, R. S., et al.*: Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. *DNA*, 1988, 7(1), 27–38.
- [3] *Yeap, B. B., Alfonso, H., Chubb, S. A., et al.*: Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97(11), 4030–4039.
- [4] *Rothman, M. S., Carlson, N. E., Xu, M., et al.*: Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*, 2011, 76(1–2), 177–182.
- [5] *Muller, M., den Tonkelaar, I., Thijssen, J. H., et al.*: Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003, 149(6), 583–589.
- [6] *Vermeulen, A., Goemaere, S., Kaufman, J. M.*: Testosterone, body composition and aging. *J. Endocrinol. Invest.*, 1999, 22(5 Suppl.), 110–116.
- [7] *Hemsel, D. L., Grodin, J. M., Brenner, P. F., et al.*: Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38(3), 476–479.
- [8] *Van den Beld, A. W., de Jong, F. H., Grobbee, D. E., et al.*: Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85(9), 3276–3282.
- [9] *Rohrman, S., Shiels, M. S., Lopez, D. S., et al.*: Body fitness and sex steroid hormone concentrations in US men: results from NHANES III. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(8), 1141–1151.
- [10] *Simpson, E. R.*: Sources of estrogen and their importance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2003, 86(3–5), 225–230.
- [11] *Fukami, M., Shozu, M., Soneda, S., et al.*: Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(6), E1035–E1043.
- [12] *Carruba, G.*: Aromatase in nontumoral and malignant human liver tissues and cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, 1155, 187–193.
- [13] *Moreau, F., Mitre, H., Benhaim, A., et al.*: Aromatase expression in the normal human adult adrenal and in adrenocortical tumors: biochemical, immunohistochemical, and molecular studies. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, 160(1), 93–99.
- [14] *Rochira, V., Carani, C.*: Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2009, 5(10), 559–568.
- [15] *Bagatell, C. J., Knopp, R. H., Rivier, J. E., et al.*: Physiologic levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein2 cholesterol levels in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78(4), 855–861.
- [16] *Cho, J. J., Cadet, P., Salamon, E., et al.*: The nongenomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men. *Med. Sci. Monit.*, 2003, 9(3), RA63–RA68.

- [17] Giri, S., Thompson, P. D., Taxel, P., et al.: Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis*, 1998, 137, 359–366.
- [18] Wang, F., Vibma, V., Badeau, M., et al.: Fatty acyl esterification and deesterification of 17beta-estradiol in human breast subcutaneous adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97(9), 3349–3356.
- [19] Schneider, G., Kirschner, M. A., Berkowitz, R., et al.: Increased estrogen production in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48(4), 633–638.
- [20] Zumoff, B., Strain, G. W., Kream, J., et al.: Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not. *Metabolism*, 1981, 30(10), 1011–1014.
- [21] Gates, M. A., Mekary, R. A., Chiu, G. R., et al.: Sex steroid hormone levels and body composition in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(6), 2442–2450.
- [22] Camacho, E. M., Huhmaniemi, I. T., O'Neill, T. W., et al.: Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013, 168(3), 445–455.
- [23] Loves, S., de Jong, J., van Sorge, A., et al.: Somatic and psychological effects of low-dose aromatase inhibition in men with obesity-related hypogonadotropic hypotestosteronemia. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013, 169(5), 705–714.
- [24] Wang, F., Vibma, V., Soronen, J., et al.: 17beta-estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(12), 4923–4931.
- [25] De Ronde, W., de Jong, F. H.: Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011, 9, 93.
- [26] Vermeulen, A., Kaufman, J. M., Giagulli, V. A.: Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81(5), 1821–1826.
- [27] Plymate, S. R., Tenover, J. S., Bremner, W. J.: Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J. Androl.*, 1989, 10(5), 366–371.
- [28] Deslypere, J. P., Vermeulen, A.: Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59(5), 955–962.
- [29] Vermeulen, A.: Androgen replacement therapy in the aging male – a critical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86(6), 2380–2390.
- [30] Mohr, B. A., Guay, A. T., O'Donnell, A. B., et al.: Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2005, 62(1), 64–73.
- [31] Bremner, W. J., Vitiello, M. V., Prinz, P. N.: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56(6), 1278–1281.
- [32] Ferrini, R. L., Barrett-Connor, E.: Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 147(8), 750–754.
- [33] Morley, J. E., Perry, H. M. 3rd.: Androgen deficiency in aging men. *Med. Clin. North Am.*, 1999, 83(5), 1279–1289, vii.
- [34] Harman, S. M., Metter, E. J., Tobin, J. D., et al.: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86(2), 724–731.
- [35] Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., et al.: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87(2), 589–598.
- [36] Morley, J. E., Charlton, E., Patrick, P., et al.: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*, 2000, 49(9), 1239–1242.
- [37] Blümel, J. E., Chedraui, P., Gili, S. A., et al.: Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas*, 2009, 63(4), 365–368.
- [38] Tancredi, A., Reginster, J. Y., Schleich, F., et al.: Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 151(3), 355–360.
- [39] Tajar, A., Huhmaniemi, I. T., O'Neill, T. W., et al.: Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97(5), 1508–1516.
- [40] Ding, E. L., Song, Y., Malik, V. S., et al.: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2006, 295(11), 1288–1299.
- [41] Vikan, T., Schirmer, H., Njølstad, I., et al.: Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162(4), 747–754.
- [42] Tivesten, A., Hulthe, J., Wallenfeldt, K., et al.: Circulating estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle-aged men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91(11), 4433–4437.
- [43] Abbott, R. D., Launer, L. J., Rodriguez, B. L., et al.: Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology*, 2007, 68(8), 563–568.
- [44] Yeap, B. B., Hyde, Z., Almeida, O. P., et al.: Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94(7), 2353–2359.
- [45] Akishita, M., Hashimoto, M., Obike, Y., et al.: Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1), 232–236.
- [46] Haring, R., Teng, Z., Xanthakos, V., et al.: Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2013, 78(4), 629–634.

(Patócs Attila dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu)